

Características clínicas y anatomopatológicas asociadas al carcinoma de mama HER2 positivo en una población hospitalaria

Victoria Moretto, Eduardo Alvarado,** German Cipulli,* Gonzalo Tabares,* Carlos Capitaine Funes***

Resumen

Introducción

Los carcinomas de mama representan un grupo heterogéneo de tumores tanto por su comportamiento clínico como por su pronóstico. Actualmente, se asume que la diversidad clínica y pronóstica de carcinomas de mama que son semejantes y homogéneos en cuanto a sus factores pronósticos clásicos se establece a nivel molecular, pues expresan distintos genes que les confieren variabilidad biológica y pronóstica.

Objetivo

Describir la asociación entre las características clínicas y anatomopatológicas del cáncer de mama infiltrante y el HER2 positivo evaluado por inmunohistoquímica (IHQ).

Material y método

Estudio descriptivo donde se evaluó la edad, tamaño tumoral, grado histológico, ganglios axilares, RE, RP y el estado del HER2 en pacientes con carcinoma infiltrante de mama pertenecientes al Servicio de Patología Mamaria del Hospital Provincial del Centenario (Rosario, Santa Fe), en el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2013. Se estudió un total de 27 pacientes, en quienes se comparó las características clínicas y anatomopatológicas de los tumores con la sobreexpresión del HER2.

*Servicio de Ginecología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

** Médico cirujano del CEMA, Rosario, Santa Fe.

Correo electrónico de contacto:
moretto.victoria@hotmail.com

Resultados

La edad promedio de los casos descriptos fue de 43,4 años (con una mediana de 45 años y una desviación estándar de 13,1 años). El tamaño tumoral promedio fue de 35 mm para los tumores que presentaban sobreexpresión del HER2, y la mayoría consistió en tumores mayores de 20 mm o más. Los tipos histológicos más frecuentes fueron el carcinoma ductal infiltrante no específico, con un total de 24 (88%), y el lobulillar infiltrante, con un total de 2 (7,3%). Solo 1 caso se asoció con Enfermedad de Paget de la mama. El número de ganglios linfáticos comprometidos (factor pronóstico más utilizado para utilizar terapia adyuvante) no se encontró asociado con mayor frecuencia a la sobreexpresión del HER2: así, en 14 (52%) pacientes hubo compromiso axilar, mientras que en 13 (48%) de ellas no lo hubo. Con respecto al grado histológico, el Grado 3 se encontró en 10 (37%) de las pacientes, en tanto que las restantes 17 (63%) presentaron Grados 1 y 2. La expresión de los receptores de progesterona (RP) se asoció inversamente con la sobreexpresión del HER2, mientras que no hubo diferencias en cuanto a la expresión de los receptores de estrógeno (RE). En el análisis multivariado, que se puede observar en la Tabla III, solo el tamaño tumoral mayor a 20 mm y la edad > 50 años se evidenció como factor de riesgo para la sobreexpresión del HER2. No hubo diferencias en cuanto al resto de los factores.

Discusión

Conocer el status del HER2 es una información de valiosa importancia para dirigir la terapia de dichas pacientes, por lo que mejorar la precisión de la determinación del HER2 por IHQ o FISH es esencial.

Conclusiones

La prevalencia de sobreexpresión 3+ del HER2 fue del 12%, y sus características asociadas fueron: cáncer de tipo ductal infiltrante NST, tamaño tumoral > 20 mm y edad de las pacientes menor de 50 años. No se encontró asociación en cuanto al Grado Histológico 3 ni al compromiso ganglionar, como tampoco en cuanto a la expresión de los receptores hormonales.

Palabras clave

CÁNCER DE MAMA. RECEPTORES HORMONALES. HER2. INMUNOHISTOQUÍMICA.

Summary

Introduction

Breast carcinomas represent a heterogeneous group of tumors, both in their clinical behavior and prognosis. Currently, it is assumed that the clinical diversity and prognosis of breast carcinomas that are similar in their classical prognostic factors is set at the molecular level, by expressing different genes that confer them the biological and prognostical variability.

Objective

Describe the association between clinical and pathological features of infiltrative breast cancer and HER2 overexpression evaluated by immunohistochemistry.

Materials and method

Descriptive study. We assessed age, tumor size, histological grade, axillary nodes, ER, PR, and HER2 status in patients with breast invasive carcinoma that attended at the gynecological service of the Hospital Provincial del Centenario (Rosario, Argentina) from January 2008 to December 2013. 27 patients were analyzed in which we compared clinical and pathological characteristics of tumors in relation to HER2 status.

Results

The average age found was 43,4 years old. The average size tumor for HER2 overexpressive tumors was 35 mm. The non specific infiltrative ductal histology was the most frequent type –24 (88%)–, follow by infiltrative lobulillar –2 (7,3 %)–. Nipple Paget's disease was found in only one case. There was no found association between the number of positive axillary nodes and the overexpression of HER2. 10 patients showed Histological Grade 3, and 17 were 1 or 2 Grade. There was and inversed relation between the expression of progesterone receptors.

Discussion

It is of valuable importance to know the status of HER2 to direct therapy in these patients, so improving the accuracy of the determination of HER2 by IHC or FISH is essential.

Conclusions

The prevalence of overexpression of HER2 3+ was 12%, and the associated features were NST invasive ductal type, tumor size >20 mm and the age of the patients less than 50 years. No association was found with regard to histological Grade 3 or nodal involvement as neither can the expression of hormone receptors.

Key words

BREAST CANCER. HORMONE RECEPTORS. HER2. IMMUNOHISTOCHEMISTRY.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de mama representan un grupo heterogéneo de tumores, tanto por su comportamiento clínico como por su pronóstico. La clasificación histológica actual de los carcinomas de mama no refleja la heterogeneidad de los tumores en su comportamiento biológico ni permite identificar a las pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas.

Actualmente, se asume que la diversidad clínica y pronóstica de carcinomas de mama que son semejantes y homogéneos en cuanto a sus factores pronósticos clásicos se establece a nivel molecular, dado que expresan distintos genes que les confieren variabilidad biológica y pronóstica.¹

El HER2 es un oncogen localizado en el cromosoma 17 que codifica una glicoproteína transmembrana con actividad tirosin-quinasa y que pertenece a la familia del receptor de crecimiento epidérmico.

La amplificación y sobreexpresión del HER2 en el cáncer de mama está asociada a un curso clínico adverso, un menor tiempo de sobrevida libre de enfermedad y de sobrevida total, pero una mejor respuesta al tratamiento con el anticuerpo específico contra el HER2, el trastuzumab.

Todas las células epiteliales normales contienen dos copias del gen HER2 y todas expresan bajos niveles del receptor HER2 en la superficie celular. En algunas casos, durante la transformación oncogénica, el número de copias del gen por célula aumenta (amplificación), con el consecuente incremento de la transcripción del mRNA y del número de receptores en la membrana celular (sobreexpresión).¹ La sobreexpresión de la proteína HER2 se puede determinar por inmunohistoquímica (IHC). Existen en

el mercado muchos anticuerpos para determinar la sobreexpresión del HER2. Otro método es la hibridación *in situ* detectada por fluorescencia (FISH), prueba con una sensibilidad del 96,5% y una especificidad del 100%. La principal ventaja de la inmunohistoquímica sobre el FISH es que es más rápida y más económica. Asimismo, pueden utilizarse las técnicas de CISH (hibridación *in situ* cromogénica) y el SISH (hibridación con plata), que también permiten estudiar la amplificación del gen en el interior de la célula.

La sobreexpresión del HER2 varía entre el 20 y el 30% en los carcinomas de mama, con un rango de 9 y 39%.⁷

Dicha sobreexpresión está: directamente asociada a la premenopausia, al Grado Histológico 3, a una alta mitosis, a la infiltración linfoide y a tumores mayores de 20 mm; e inversamente asociada a la expresión de receptores de progesterona. Son factores predictivos de sobreexpresión del HER2: el grado del tumor, el compromiso ganglionar y el estado de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona. Sin embargo, algunos estudios muestran resultados contradictorios en cuanto a la relación de estos factores con el compromiso ganglionar.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es describir la asociación entre las características del cáncer de mama infiltrante y la sobreexpresión del HER2 evaluado por inmunohistoquímica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron 240 historias clínicas de pacientes a las que se les diagnosticó carcinoma de mama en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Provincial del Centenario (Rosario, Santa Fe) en el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2013. Se estudió un total de 27 pacientes por presentar sobreexpresión del HER2 (11 %).

Se excluyeron del análisis aquellas que presentaban datos incompletos, y se utilizó la base de datos electrónica del servicio que se puso en uso en dicho período.

Se evaluaron los siguientes factores: la edad de las pacientes al momento del diagnóstico, el tamaño tumoral, el grado histológico, el estado de los ganglios axilares y los receptores de estrógeno, progesterona y HER2. A partir del año 2011, a las pacientes se les realiza, además, la medición sérica del HER2 dentro de un protocolo de estudio; dado que estos valores todavía no han sido publicados, no se consignaron en el presente trabajo.

La edad de las pacientes se extrajo de la consignada al momento del ingreso al servicio en la historia clínica. Se dividió a las pacientes en dos grupos: de edad menor o igual a 50 años y mayores de 50.

El tamaño tumoral fue evaluado a través de la medición clínica y por métodos diagnósticos, principalmente ecografía a través de un ecógrafo Toshiba Nemio, con transductor de alta frecuencia; y se consideró el tamaño tumoral menor o igual a 20 mm y mayor a 20 mm.

Para el grado histológico se utilizó el score histológico de Nottingham, que incluye el grado de diferenciación (G), el grado nuclear (GN) y el índice mitótico (GM).

El estado ganglionar se evaluó mediante el estudio por congelación del ganglio centinela por impronta o extendido citológico (11 de los cuales fueron estudios de ganglio centinela).

Tabla I. Características del carcinoma infiltrante HER2 positivo

| Características | | N | % |
|--|------------------------------------|----|------|
| N: 27 | | | |
| Edad (promedio 43 años) | Mayor a 50 años | 9 | 33 |
| | Menor a 50 años | 18 | 67 |
| Tamaño tumoral (mm) (promedio 35 mm) | >20mm | 22 | 81,5 |
| | <20mm | 5 | 18,5 |
| Grado Histológico | 1 – 2 | 17 | 63 |
| | 3 | 10 | 37 |
| Expresión de receptores de estrógeno | Positivo | 14 | 52 |
| | Negativo | 13 | 48 |
| Expresión de receptores de progesterona | Positivo | 9 | 33 |
| | Negativo | 18 | 67 |
| Tipo histológico | Carcinoma ductal infiltrante | 24 | 88 |
| | Carcinoma lobulillar infiltrante | 2 | 7,3 |
| | Carcinoma micropapilar infiltrante | 1 | 3,7 |
| Compromiso ganglionar linfático regional | Presente | 14 | 52 |
| | Ausente | 13 | 48 |

El estado de los receptores hormonales se evaluó con técnicas en tejidos incluidos en parafina. Se usó el método ABC y se reveló con DAB.

La sobreexpresión de proteína HER2 se analizó con método inmunohistoquímico y recuperación antigénica en baño a 95° o microondas. Se usaron anticuerpos policlonal Dako, sistema de detención de Envisión y revelado con DAB. Se tomaron como positivos los scores +++; a aquellos con ++ se les realizó técnica de FISH para definir la amplificación génica (técnica que se realiza en otra institución privada).

Para examinar las variables categóricas, se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Las medidas de riesgo se obtuvieron mediante las razones de posibilidades odds ratio (OR) con intervalos de confianza de 95 % (IC 95%) para el análisis multivariado.

RESULTADOS

En la Tabla I se incluyen las características clínicas y anatomopatológicas de las 27 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

La edad promedio de los casos descriptos fue de 43,4 años (con una mediana de 45 años y una desviación estándar de 13,1 años).

El tamaño tumoral promedio fue de 35 mm para los tumores que presentaban sobreexpresión del HER2, y la mayoría consistió en tumores mayores de 20 mm.

Los tipos histológicos más frecuentes fueron el carcinoma ductal infiltrante no específico (un total de 24 casos, lo que repre-

Tabla II. Frecuencia de la sobreexpresión HER2 en relación con el estado de los receptores de estrógeno y progesterona

| | HER2 negativas (n:213) | | HER2 positivas (n:27) | |
|--------------------|------------------------|-----|-----------------------|------|
| | N | % | N | % |
| Receptor E - / P - | 35 | 16 | 10 | 37 |
| Receptor E - / P + | 13 | 6,1 | 3 | 11 |
| Receptor E + / P - | 65 | 30 | 8 | 29,6 |
| Receptor E + / P + | 100 | 47 | 6 | 22,4 |

Tabla III. Factores de predicción de la sobreexpresión del HER2 (análisis multivariado)

| Factores | HER2 +++ | HER2 +/- | OR | P | IC (95%) |
|------------------------------|----------|----------|------|---------|-------------|
| Receptores hormonales | | | | | |
| RE negativo | 13 | 53 | 2,8 | 0,13 | 1,23 - 6,34 |
| RE positivo | 14 | 160 | | | |
| RP negativo | 9 | 93 | 0,64 | 0,30 | 0,2 - 1,50 |
| RP positivo | 18 | 120 | | | |
| Grado tumoral | | | | | |
| G3 | 10 | 50 | 1,9 | 0,13 | 0,82- 4,45 |
| G1/2 | 17 | 163 | | | |
| Tamaño tumoral | | | | | |
| > 20 mm | 22 | 73 | 8,4 | <0,0001 | 3,06 - 23 |
| < 20 mm | 5 | 140 | | | |
| Ganglios axilares | | | | | |
| Positivos | 14 | 90 | 1,47 | 0,34 | 0,65- 3,28 |
| Negativos | 13 | 123 | | | |
| Edad | | | | | |
| Mayor a 50 años | 9 | 163 | 0,15 | <0,0001 | 0,06 - 0,86 |
| Menor o igual a 50 años | 18 | 50 | | | |

senta el 88%) y el lobulillar infiltrante (2 casos, o sea, el 7,3%). Solamente 1 de los casos se asoció con Enfermedad de Paget de la mama.

El número de ganglios linfáticos comprometidos (factor pronóstico más utilizado para indicar terapia adyuvante) no fue mayor en las pacientes que sobreexpusieron el HER2. Así, en 14 (52%) pacientes hubo compromiso axilar, mientras que en 13 (48%) de ellas no lo hubo.

Con respecto al Grado Histológico, el Grado 3 se encontró en 10 pacientes (37%), y las restantes 17 (63%) presentaron Grados 1 y 2.

La expresión de los receptores de progesterona se asoció inversamente con la sobreexpresión del HER2, mientras que no hubo diferencias en cuanto a la expresión de los receptores de estrógeno (Tabla II).

En el análisis multivariado, que se puede observar en la Tabla III, solo el tamaño tumoral mayor a 20 mm y la edad >50 años se evidenció como factor de riesgo para la sobreexpresión del HER2. No hubo diferencias en cuanto al resto de los factores.

DISCUSIÓN

Diversos estudios sitúan la edad de presentación de la sobreexpresión del HER2 entre los 50 y 60 años. Un estudio multicéntrico australiano realizado en 2003, que reunió a 13 laboratorios, encontró una edad promedio de 58 años. También se ha encontrado mayor cantidad de mujeres premenopáusicas que postmenopáusicas que sobreexpresan el HER2, lo que concuerda con las pacientes de la población estudiada.¹⁰ El tipo histológico más prevalente fue el ductal infiltrante no específico (88%), seguido del lobulillar infiltrante (7,3%). El tipo histológico, independientemente de la expresión del HER2, es un factor pronóstico. Usualmente, el carcinoma lobulillar infiltrante no muestra amplificación del HER2, a menos que sea la variante pleomórfica.

El tamaño tumoral se correlaciona con la presencia y número de los ganglios linfáticos comprometidos. La tasa de recurrencia a distancia es superior al 20% en tumores de más de 20 mm.

Los tumores con Grado Histológico 3 tienen un riesgo 4,4 veces mayor de recurrencia que aquellos con Grado 1. En el presente estudio, no se encontró mayor asociación con el GH 3, pero esta circunstancia pudo deberse a la escasa cantidad de pacientes.

Los resultados de esta serie no coinciden con numerosos estudios que reflejan una relación inversa entre el HER2 y los receptores hormonales, especialmente los RE. Sí hubo una mayor frecuencia de asociación con receptores de progesterona negativos. También en este aspecto, es probable que el bajo número de casos explique esta falta de asociación.

Existe una relación directa entre el número de ganglios linfáticos comprometidos y el riesgo de recurrencia a distancia. En el presente estudio, el 52% de las pacientes que sobreexpresaron el HER 2 tuvo compromiso ganglionar linfático.

Solo una paciente de la muestra presentó Enfermedad de Paget. Esta se presenta en el 2% de los casos de carcinoma de mama. Y se observa que, comúnmente, hay amplificación del HER2 en más del 80% de los casos de Enfermedad de Paget.

La sobreexpresión del HER2 implica un pobre pronóstico, pero muestra una más alta sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos. A diferencia del subtipo basal, el HER2 tiene agentes blanco-específicos que han demostrado efectividad en el cáncer metastásico y marcada reducción en las recaídas de los tumores.

Si bien la hormonoterapia fue la primera terapia blanco específica en el tratamiento del cáncer de mama, hoy los anticuerpos monoclonales como terapia blanco-dirigida y aquellos tratamientos que surgen de la interpretación de los factores de pronóstico y predicción de la clasificación molecular han producido un impacto positivo en el pronóstico y la evolución de las pacientes.

Conocer el *status* del HER2 es una información de valiosa importancia para dirigir la terapia de dichas pacientes, por lo que mejorar la precisión de la determinación del HER2 por IHC o FISH es esencial. La determinación sérica del HER2 relacionado con su sobreexpresión tisular parecería tener más interés para el diagnóstico precoz de la recidiva y para la monitorización terapéutica. Dado que su valor como factor predictivo de respuesta no está definido, la utilidad de su realización depende de su valor de complemento de la determinación tisular por las técnicas antes mencionadas.

CONCLUSIONES

La prevalencia de sobreexpresión 3+ del HER2 fue del 12 %, y sus características asociadas fueron: el tipo ductal infiltrante NST; un tamaño tumoral mayor a 20 mm; y una edad menor a los 50 años. No se encontró asociación con el Grado Histológico 3, ni con el compromiso ganglionar, ni con la expresión de los receptores hormonales, falta de asociación que podría deberse a la escasa muestra de pacientes.

REFERENCIAS

1. Hamilton A, Piccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: A review of the literature on HER2, p53 and bcl2. *Ann Oncol* 2000; 11: 647-63.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirami R, Aas T, Geisler S, Johnsen H *et al*. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguishes tumors subclass with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-10874.
3. Azizum-Nisa, Bhurghri Y, Raza F, Kayani N. Comparison of ER, PR and HER2 neu reactivity pattern with histologic grade, tumor size and lymph node status in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008, 9 (4): 553-6.
4. Álvarez C. M. Análisis de las características clínicas y anatomopatológicas asociadas al HER2 neu en cáncer de mama primariamente operable con técnica de inmunohistoquímica en una población hospitalaria. *Rev Argentina de Mastología* 2013; 32 (114): 46-56.
5. College of American Pathologists. Clinical laboratory assays for HER2/neu amplification and overexpression. quality assurance, standardization, and proficiency testing. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 803-8.
6. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M *et al*. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003; 8: 307-25.
7. Bilous M, Ades C, Armes J, Bishop J, Brown R, Cooke B *et al*. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International study. *Breast* 2003; 12: 92-8.
8. Carney WP *et al*. HER2 neu diagnostic in breast cancer. In <<http://breast-cancer-research.com/content/9/3/207>>.
9. Molina R, Augé JM, Escudero JM, Barco A, Cañizares F, Colomer A, Fernández Suárez A, Gaspar MJ, Martínez-Peinado A, Pérez Suárez L, Sánchez-Carvayo M, Trape J, Filella X. Valor clínico de la determinación de la oncoproteína HER 2/neu sérica en pacientes con cáncer de mama. *Rev. 2012. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*, 45-55.
10. Taucher S, Rudas M, Madder RM *et al*. Do we need HER2/neu testing for all patients with primary breast cancer? *Cancer* 2003; 98: 2547-2553.

DEBATE

Dr. Elizalde: Está en discusión el trabajo de la doctora Moretto y colaboradores.

Dra. Frahm: En cuanto a la categorización del HER2, hay algunas consideraciones que hay que hacer respecto de lo que tenemos hoy día. Lo primero es que el porcentaje que vos das como referencia ya se está viendo que se acerca más a los resultados de ustedes. La positividad en los carcinomas infiltrantes no es mayor al 15%-20%. En cuanto a los subtipos que ustedes consideran, es raro lo del lobulillar. Entiendo que hiciste la salvedad de que es el lobulillar pleomórfico. Me llama la atención porque no es frecuente y no es una alta casuística. Yo personalmente creo que vi un solo lobulillar pleomórfico que fue positivo, y evalué un promedio de unos 200 o 300 HER2 por mes; o sea que vi unos cuantos. Después, quisiera señalar algunas otras cosas. El FISH no sé cuántos casos fueron; no pude desglosar cuántos fueron 2+, porque ustedes ponen en una columna los que son 1+ y 2+. A los casos que fueron 2+ hay que estudiarlos de una manera aparte, porque el 1+ es negativo, el 2+ debe ir a un re-testeo y el 3+ se considera positivo. Así que creo que es fundamental hacer esa separación en el trabajo; si no, no te permite sacar resultados o sacás deducciones falsas. Otras cosas de forma: por ejemplo, por nomenclatura hoy a las pacientes a las cuales se les hace de manera asistencial, la nomenclatura del HER2 es H E R con mayúscula 2; lo del "neu" y demás son todas determinaciones que se utilizaban, pero para lo asistencial es HER2, y la metodología es el *screening* por inmunohistoquímica, y el re-testeo de la HER2 es por FISH. No sé cuántas les hicieron ustedes, o me lo perdí, no lo vi. ¿A cuántos casos les hicieron FISH?

Dra. Moretto: Sí, doctora, estaba esperando que haga su comentario por esto, para poder aclararlo. La columna está dividida en las HER2 tres cruces, y en todas las que eran dos cruces la técnica es FISH;

se hace en otra institución. De estas pacientes, en este período de tiempo, están todas re-testeadas porque estaban probando una técnica nueva, con el anticuerpo...

Dra. Frahm: U otra sonda de FISH.

Dra. Moretto: Exacto; entonces, están todas re-testeadas. Las columna son la de tres cruces positiva y la otra de 1/2 cruces ya testeadas con FISH negativo, o sea con FISH que no determinaba...

Dra. Frahm: Entonces, son negativas.

Dra. Moretto: Exactamente, son negativas.

Dra. Frahm: Cuando se re-testean, pasan a la categoría de negativas. Porque si se evalúa un resultado como 1 o 2+ crea mucha confusión; y el problema principal es que les van a dar la terapéutica a pacientes que no lo son. Porque el 2 es un positivo que se está por confirmar, y es grande la diferencia que hay entre los negativos y los positivos.

Dra. Moretto: Además, quería comentarle que los dos casos con carcinoma lobulillar infiltrante fueron dos pacientes que fueron derivadas al servicio después de obtener el diagnóstico. Por eso aparecen también en nuestra estadística. Son dos pacientes de ciudades aledañas a Rosario a las que, una vez que se les hizo el diagnóstico, las derivaron. Entonces, también puede ser por eso que justo hayamos tenido los dos casos de HER2, pero le aclaro que...

Dra. Frahm: Sí, es perfectamente entendible; lo que no me parece es que, generalmente, cuando vemos las lobulillares son negativas. Después, la otra relación que ustedes vieron, que está muy bien resaltada, que es con la negatividad de los receptores hormonales para progesterona, es a partir de los trabajos de Prats desde 2009; se ha visto que son pacientes que tienen muchísimo peor pronóstico. Otra de las cosas que les sugiero que hagan es el informe del infiltrado linfoide,

en especial para las pacientes que son HER2+ o triple negativos. Eso ayuda mucho, y hay una guía de cómo informarlos. Eso, en los trabajos de hoy día, en las pacientes que son HER2+, creo que es algo a considerar.

Dra. Moretto: Muchas gracias.

Dr. Elizalde: Isabel, para que nos recordemos todos, ¿cuál es el valor del Plan Nacional del HER2?

Dra. Frahm: Un promedio de 13% a 14% de positividad de 3+ sumadas a las 2+.

Dr. Elizalde: Para Argentina, estamos entre el 13% y el 14%; eso es todo. Esto es importante para todos los chicos de la Escuela: deben recordarlo, porque es una pregunta, no sé si habitual; todos tenemos que saber que en Argentina los valores están dentro del 13% al 14%; en el resto del mundo están un poco más arriba, lo cual no sé si hace a la diferencia de poblaciones o a la diferencia de intereses.

Dra. Frahm: Yo creo que en el hemisferio Sur dan resultados distintos. En el hemisferio Norte da mayor positividad, y, cuando vos decías los de RCM, bueno... con gran envidia, porque la base de datos que tenemos supera las cincuenta mil. Ya estamos por las sesenta mil pacientes. La hemos publicado en una revista de oncología; y creo que en la revista nuestra de Mastología también tenemos un trabajo presentado; pero nunca hicimos una publicación internacional con la totalidad de los datos. Es una cosa que deberíamos hacer.

Dr. Elizalde: Es una pena, porque es una gran cantidad de casos.

Dra. Frahm: Sí, porque tenemos una base de datos confiable.

Dr. Elizalde: Con esa n y, además, muy confiable.

Dr. Mosto: Yo lo que veo es que los datos que ustedes obtienen son bastante acordes a los que están publicados, a los que yo observo a diario; así que ahí no tengo sorpresas, salvo el GH3. Hubiera esperado un porcentaje de Grado Histológico 3

mayor que lo que ustedes obtuvieron. Eso habría que revisarlo. No me sorprende el lobulillar pleomórfico. Está descrito, y yo he visto unos cuantos lobulillares pleomórficos HER+. Las preguntas que tengo son: si las determinaciones fueron hechas todas en biopsias quirúrgicas o también en core biopsy; y si el sistema de detección de la sobreexpresión proteica es en base a un sistema automatizado o lo hicieron en forma manual.

Dra. Moretto: Sí, doctor, las biopsias siempre se hacen en la core biopsy y se recertifican después una vez hecha la biopsia. Se recertifican todas, o sea que están hechas de las dos maneras, y el método que se utilizó es, si me permite se lo leo, es Recuperación Antígeno en baño 95°, y se utilizó el anticuerpo policlonal DAKO con técnica de inhibición en DBA.

Dr. Mosto: Gracias.

Dra. Moretto: Muchas gracias a usted.

Dr. Elizalde: En el InfosAM hay trabajos recomendados, como el último trabajo de linfocitosis, recomendado por la Dra. Frahm, que es un valor predictivo relativo porque no todas las linfocitosis son iguales. Hay que ver qué tipo de linfocitos es el que está dando el pronóstico; y esto me parece que es lo que se viene, es decir, identificar realmente no la linfocitosis como un paquete, sino empezar a abrirlo. Y también escuché que hay un subgrupo de triples negativos que tienen HER2+ pero que no responden al tratamiento, al tratamiento con trastuzumab y demás. Acabo de escucharlo de gente de Estado Unidos, del Anderson.

Dra. Frahm: Si son HER+, no son triple negativos.

Dr. Elizalde: No triples negativos, con sobreexpresión medida; no puedo recordar con qué lo midieron, pero parece que hay un subgrupo que explicaría que no responden. Si es cierto o no...

Dr. Mosto: Claro son triples negativos desde el punto de vista inmunohistoquímico; y, cuando se analiza el estudio genético mediante estudios

de reacción de cadenas polimerasa o lo que fuera, se observa que hay presencia de amplificación del HER2. Es una gran incógnita, porque no hay trabajos por los cuales podamos saber si esas pacientes van a responder o no a una terapéutica con trastuzumab. Es una incógnita para el futuro. Yo no tengo otra información.

Dr. Elizalde: Acabo de escuchar a un oncólogo del Anderson que lo decía; no me puedo acordar el nombre, pero hablaba en castellano, con lo cual lo que dijo lo entendí...

Dr. Frahm: Son los que miden, por ejemplo, en el Oncotype, que a veces pueden expresar la positividad con el Oncotype, o sea con otra metodología que es la RTPCR. Hoy día el *gold standard* es la inmunohistoquímica. Pero van a salir otras metodologías de medición.

Dr. Elizalde: Este hombre marcó claramente que no responden al trastuzumab, ni siquiera al doble de bloqueo trastu+partu.

Dr. Mosto: Volvería a recalcar lo que decía la Dra. Frahm sobre el *gold standard*; hoy en día, para el tratamiento, se necesita el target para el bloqueo con partuzumab, trastuzumab, TM1, que es el componente extramembrana o extracelular del HER2. Si es por inmunohistoquímica por HER2 negativo, hoy en día, probablemente MammaPrint o PAM50 miden subtipos moleculares, y se sabe que los que son triple receptor negativo desde el

punto de vista molecular pueden tener HER2 enriquecido o pueden tener expresión de ARN de los receptores; pero el blanco molecular para la terapia anti HER o para la terapia endócrina, si no está expresado, hoy en día no sabemos qué hacer. Así que eso es muy probablemente lo que se venga; pero, actualmente, en estudios prospectivos, hay alguna data de pacientes en los estudios de adyuvancia con lapatinib y trastuzumab que eran HER2 una cruz y dos cruces y, con lapatinib, había cierto beneficio en algunos que tenían expresión intermedia; pero no hay nada que lleve a la modificación en la práctica clínica, ninguna indicación en particular

Dr. Elizalde: Ahí estás haciendo un doble bloqueo, el extracelular y el intracelular.

Dr. Mosto: Lo que pasa es que el único que bloquea intracelular es lapatinib o neratinib; así que tiene que haber receptor en la membrana; si no hay receptor en la membrana... no hay opción.

Dr. Elizalde: Muchas gracias. Como se ve, es un tema absolutamente novedoso y respecto del cual esperamos conocer muchas cosas. Porque hay una sobreexpresión, pero hay muchos que no sobreexpresan aun teniendo el oncogen, porque la epigenética, los micro RN, son genes supresores de la expresión o de la sobreexpresión. Muchas gracias, Victoria.

Dra. Moretto: Muchas gracias.